



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199295
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/60 //
A 61 K 31/545

(22) Přihlášeno 03 03 77
(21) (PV 2299-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 03 03 76
(23483) Japonsko

(40) Zveřejněno 17 09 79

(45) Vydáno 15 06 83

(72)
Autor vynálezu

YAMADA HIROTADA, NAKAGOME TAKENARI
a KOMATSU TOSHIAKI, HYOGO (Japonsko)

(73)
Majitel patentu

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED, OSAKA (Japonsko)

(54) Způsob výroby nových 7-[N-acylamino- α -aryl- nebo thienylacetamido]-3-(heterocyklothiomethyl)-3-cefem-4-karboxylových kyselin

1

Vynález se týká způsobu výroby nových cefalosporinů, kterých je možno užít jako účinných látek, zejména proti rodu *Pseudomonas*, jinak mají tyto látky obvykle široké spektrum účinnosti.

Je známo, že cefalosporinové sloučeniny, například cefalotin a cefazolin jsou velmi účinné proti širokému spektru gram pozitivních i gram negativních bakterií.

Tyto látky však nemají žádný účinek proti infekcím, způsobeným *Pseudomonas aeruginosa*, jichž v poslední době stále přibývá a které je často velmi obtížné léčit. Cefalosporinové látky, účinné proti *Pseudomonas aeruginosa* nejsou dosud dostupné.

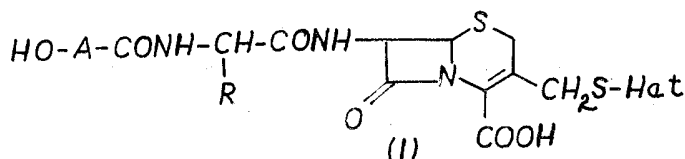
Nyní bylo zjištěno, že určité deriváty cefalosporinů se stejně širokým spektrem jako

2

ostatní látky tohoto typu a jejich farmaceuticky přijatelné soli mají účinek také proti *Pseudomonas aeruginosa* a je možno je užít k prevenci i léčbě onemocnění, způsobených uvedeným mikroorganismem.

Tyto deriváty mají vysokou účinnost i proti dalším mikroorganismům, proti kterým jsou běžné cefalosporiny málo účinné. Jde tedy o vysokou účinnost proti *Pseudomonas aeruginosa*, indol pozitivní *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter aerogenus* a na cefaloridin resistantní *Escherichia coli*.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby nových 7-[N-acylamino- α -aryl- nebo thienylacetamido]-3-(heterocyklothiomethyl)-3-cefem-4-karboxylových kyselin obecného vzorce I



kde

A znamená monocyklický nebo polycyklický heteroaromatický zbytek s obsahem alespoň 1 atomu dusíku jako heteroatomu ze sku-

piny naftyridinový zbytek, pyridopyrimidinový zbytek, pyridinový zbytek, pyrimidinový zbytek nebo piridazinový zbytek, přičemž tyto zbytky jsou popřípadě substituovány 1

substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo alkylthioskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

R znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný 1 nebo 2 substituenty ze skupiny hydroxylová skupina, aminoskupina nebo thienylová skupina a

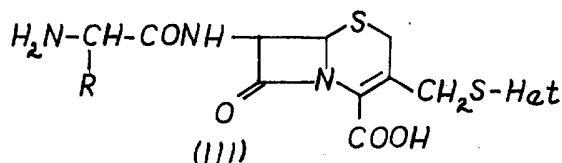
Het znamená tetrazolopyridazinový zbytek, triazolopyridazinový zbytek nebo triazolopyridinový zbytek, jakož i netoxických, z farmaceutického hle-

diska přijatelných solí těchto sloučenin, vy-
značující se tím, že se uvede v reakci slou-
čenina obecného vzorce II



kde

A má shora uvedený význam
nebo její reaktivní derivát
se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R a Het mají shora uvedený význam
a připravená sloučenina se popřípadě pře-
vede na svoji netoxickou, z farmaceutické-
ho hlediska přijatelnou sůl.

Reakci je možno provádět v rozpouštědle,
například v polárních rozpouštědlech, jako
jsou dichlormethan, chloroform, aceton, te-
trahydrofuran, dioxan, acetonitril, methyliso-
butylketon, ethylalkohol, dimethylformamid,
dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, nitro-
methan, hexamethylfosfortriamid, sulfolan
apod. Z nepolárních rozpouštědel jde o ben-
zen, toluen, petrolether, n-hexan apod. Je
možno užít také směsí těchto rozpouštědel
mezi sebou nebo jejich směsí s vodou.

Reaktivní deriváty sloučeniny obecného
vzorce II jsou deriváty karboxylové skupiny,
například halogeny, anhydrid, azolid, ak-
tivní ester, azid apod. Příkladem těchto de-
rivátů mohou tedy být smíšené anhydridy
nebo symetrické anhydridy s kyselinami,
například s kyselinou dialkylfosforečnou,
fenylfosforečnou, difenylfosforečnou, diben-
zylfosforečnou, dále přicházejí v úvahu halo-
genované kyseliny fosforečné, dialkylfosfo-
rité, sírová, methansulfonová, toluensulfono-
vá, naftalensulfonová, dále jde o alkylkarbo-
náty, alifatické karboxylové kyseliny,
například kyseliny pivalovou, pentanovou, i-
sopentanovou, 2-ethylbutanovou, o azolidy s
imidazolem, substituovaným imidazolem, di-
methylpyrazolem, triazolem, tetrazolem apod.
a o aktivní estery, jako jsou kyanomethyle-
ster, methoxymethylester, vinyloster, propar-
gylester, p-nitrofenylester, 2,4-dinitrofenyl-
ester, trichlorfenylester, pentachlorfenyle-
ster, methansulfonylphenylester, fenylazofenyl-
ester, fenylthiofenylester, p-nitrofenylthio-
ester, p-kresolthioester, karboxymethylthio-
ester, pyranylester, pyridylester, piperidyl-
ester, 8-chinolythioester a estery N,N'-dime-
thylhydroxylaminu, 1-hydroxy-2-(1H)-pyri-

donu, N-hydroxysukcinimidu nebo N-hydro-
xyftalimidu.

V případě, že se užijí sloučeniny obecné-
ho vzorce II ve formě volné kyseliny nebo
její soli, je výhodné provádět reakci za pří-
tomnosti činidel, která ji usnadňují. Těmito
činidly jsou například

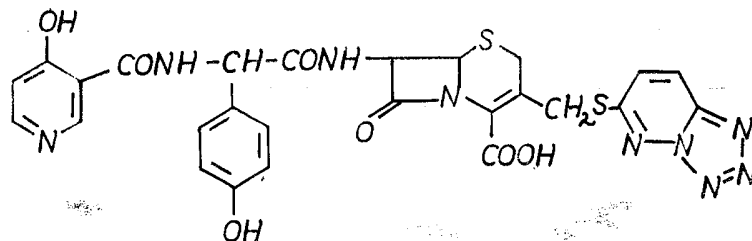
N,N'-dicyklohexylkarbodiimid,
N-cyklohexyl-N-morfolinethylkarbodiimid,
N-cyklohexyl-N-(4-diethylaminocyklo-
hexyl)karbodiimid,
N,N'-diethylkarbodiimid,
N,N'-diisopropylkarbodiimid,
N,N'-karbonyldi(2-methylimidazol),
N-ethyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-
karbodiimid,
pentamethylenketen-N-cyklohexylimin,
difenylketen-N-cyklohexylimin,
alkoxyacetyleny,
1-alkoxy-1-chlorethyleny,
trialkylfosfity,
polyfosforečné kyseliny ve formě ethyleste-
ru, isopropylester kyseliny polyfosforečné,
oxychlorid fosforečný,
oxalylchlorid,
trifenylfosfin,
diethylfosfonylazid,
difenylfosfonylazid,
2-ethyl-7-hydroxybenzisoxazoliové soli,
2-ethyl-5-(m-sulfonyl)isoxazoliové vnitřní
soli s hydroxidem,
chlormethylen)dimethylamoniumchlorid
apod.

Příkladem solí sloučenin obecného vzorce
III jsou soli s alkalickým kovem nebo kovem
alkalických zemin, například soli sodné, dra-
selné, vápenaté apod., soli s organickými a-
miny, jako trimethylaminem, triethylaminem,
chinolinem, konidinem apod. a s organickými
sulfonovými kyselinami jako s kyselinou to-
luensulfonovou, naftalensulfonovou, tetralin-
sulfonovou, trifluoroctovou, chlorovodíkovou
apod.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými antibakteriálními látkami a je možno jich užít jako přísad do krmiv pro hospodářská zvířata, léčiva pro drůbež a hospodářská zvířata i v lidském lékařství. Tyto látky jsou zvláště vhodné k léčbě infekčních onemocnění způsobených grampozitivními bakteriemi, jako jsou

Staphylococcus aureus,
Staphylococcus epidermidis,
Staphylococcus pyogenes,
Diplococcus pneumoniae,
Sarcina lutea,
Bacillus subtilis,
Clostridium perfringens a
Corynebacterium diphtheriae a gramnegativními bakteriemi, jako jsou
Escherichia coli,
Neisseria gonorrhoeae,
Salmonella typhi,
Klebsiella pneumoniae,
Shigella dysenteriae,
Shigella flexneri,
Shigella sonnei,
Enterobacter aerogenes,
Proteus mirabilis,
Proteus vulgaris,
Pseudomonas aeruginosa a
Serratia marcescens.

K tomuto účelu se sloučeniny podle vynálezu užívají jednotlivě nebo ve směsi spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředidly nebo spolu s dalšími účinnými látkami nitrosvalově nebo nitrožilně.



K roztoku 9 ml dimethylsulfoxidu se přidá 0,606 g triethylaminu a 0,472 g N-hydroxysukcinimidesteru kyseliny 4-hydroxypyridin-3-karboxylové, 1,25 g kyseliny trifluoroctové ve formě soli s kyselinou 7-(D- α -amino- α -p-hydroxyfenylacetamido)-3-(tetrazolo[4,5-b]pyridazin-6-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylovou a směs se nechá reagovat 12 minut při teplotě místnosti 20 až 30 °C. Roztok se pak přidá po kapkách k 200 mililitrů acetonu a přidá se 100 ml diethyletheru, čímž se vytvoří krystaly, které se oddělí filtrací a získá se 0,99 g (výtěžek 70,2 %) výsledné látky jako sůl s triethylaminem.

Tato sůl s triethylaminem se rozpustí v 10 ml vody, roztok se upraví na pH 3 působením 2 N kyseliny chlorovodíkové za míchání a chlazení ledem. K získaným gelovi-

Dávka sloučenin obecného vzorce I závisí na hmotnosti, věku a podmínkách podání, na typu bakterie a na farmakologických vlastnostech zvolené látky. Obecně se při nitrosvalovém nebo nitrožilním podání sloučenin vzorce I užívá dávka 2 až 400 mg/kg tělesné hmotnosti a den, s výhodou 8 až 120 miligramů/kg tělesné hmotnosti a den v jednotlivé dávce nebo 1 až 5× denně.

Pro nitrosvalové nebo nitrožilní podání se sloučeniny podle vynálezu užívají ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí s obsahem farmaceutického ředidla nebo nosiče jako je voda, fyziologický roztok, Ringerův roztok, glycerin, polyethylenglykol apod. Tyto farmaceutické přípravky mohou obsahovat ještě další pomocné látky, emulgátory, místní anestetika nebo soli pro úpravu osmotického tlaku. Sloučeniny podle vynálezu je také možno aplikovat místně ve formě mazání nebo krému na kůži nebo další orgány za účelem sterilizace nebo desinfekce.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady a srovnávacími příklady, které však nemají sloužit k omezení vynálezu. Neměly-li uvedeno jinak, jsou všechny dále uváděné díly, procenta a poměry hmotnostní.

Příklad 1

Výroba kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxyfenylacetamido]-3-(tetrazolo[4,5-b]pyridazin-6-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové

tým krystalkům se přidá 15 ml vody a 6 ml methanolu, čímž dojde ke krystalizaci. Krystalky se odfiltrují, promyjí methanolem a suší nad kysličníkem fosforečným za sníženého tlaku, čímž se získá 0,84 g výsledné látky.

Tato látka se rozpustí v 8 ml dimethylsulfoxidu a přidá se 0,26 g 2-ethylhexanoátu sodíku, směs se pak míchá 20 minut při teplotě místnosti. Roztok se pak po kapkách přidá ke 200 ml acetonu. Vzniklé krystalky se odfiltrují, promyjí se acetonem a diethyletherem a suší nad kysličníkem fosforečným za sníženého tlaku. Získá se 0,85 g produktu ve formě sodné soli.

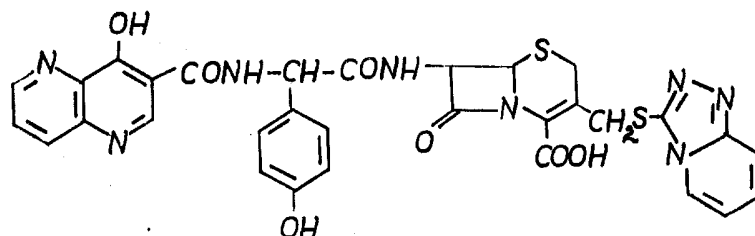
Teplota tání je 253 až 257 °C za rozkladu.

Absorpční spektrum v IČ světle:

ν cm^{-1}
nujol = 1760, 1660, 1630, 1610.

Příklad 2

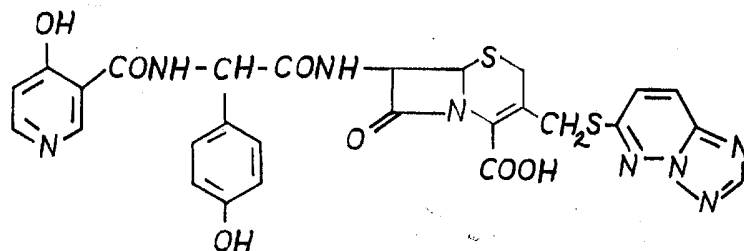
Způsobem podle příkladu 1 lze při použití



o teplotě tání 221 až 224 °C za rozkladu.

Příklad 3

Obdobným způsobem jako v příkladu 1 lze při použití příslušných výchozích látek



o teplotě tání 253 až 257 °C.

Shora uvedeným způsobem je možno zís-

kat i další sloučeniny, které jsou uvedeny v následující tabulce.

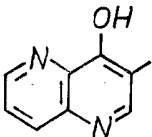
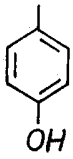
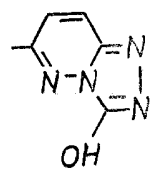
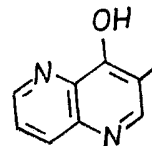
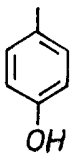
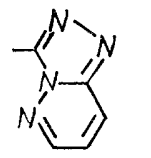
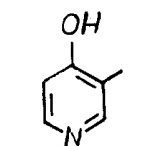
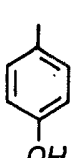
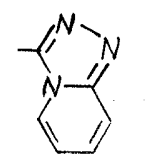
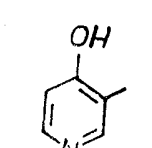
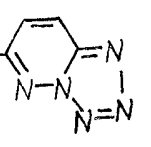
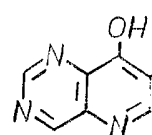
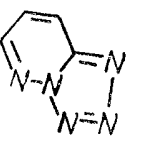
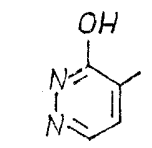
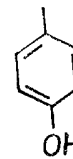
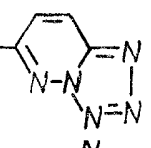
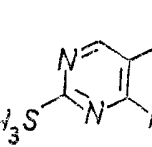
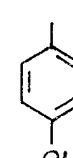
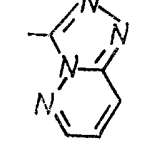
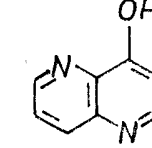
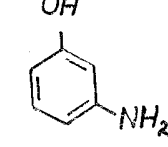
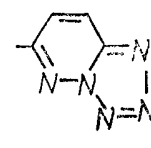
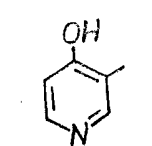
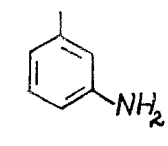
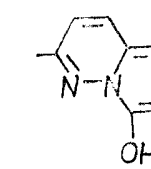
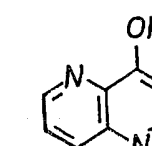
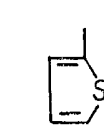
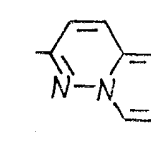
HO—A—	—R	—Het	Teplota tání °C (za rozkladu)
			254 až 262
			242 až 251
			261 až 270
			263 až 272

HO—A—

—R

—Het

Teplota tání °C
(za rozkladu)

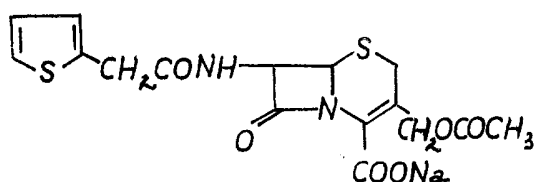
			253 až 261
			251 až 261
			248 až 255
			245 až 253
			252 až 259
			242 až 250
			250 až 257
			> 270
			248 až 256
			253 až 260

Minimální inhibiční koncentrace má výsledky uvedené v následující tabulce.

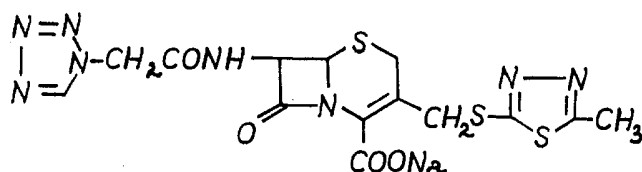
Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{g/ml}$)

Mikroorganismus	Sloučenina z příkladu				
	1	2	3	CET*	CEZ**
Staphylococcus aureus 209P	0,2	1,56	0,05	0,1	0,2
Escherichia coli NIHJ	0,78	0,78	3,13	12,5	1,56
Klebsiella pneumoniae 602	0,78	3,13	6,25	3,13	1,56
Pseudomonas	0,78	3,13	3,13	>200	>200

*CET (cefalotin)



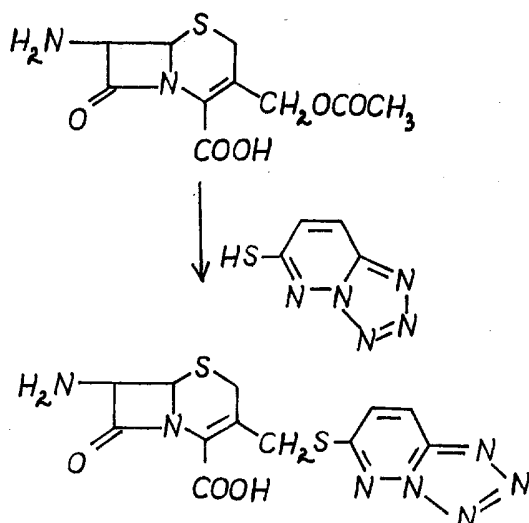
**CEZ (cefazolin)



Následující srovnávací příklady uvádějí způsoby výroby výchozích látek, jichž se užívá při výrobě sloučenin podle vynálezu. Další výchozí látky je možno vyrobit obdobným způsobem.

Srovnávací příklad 1

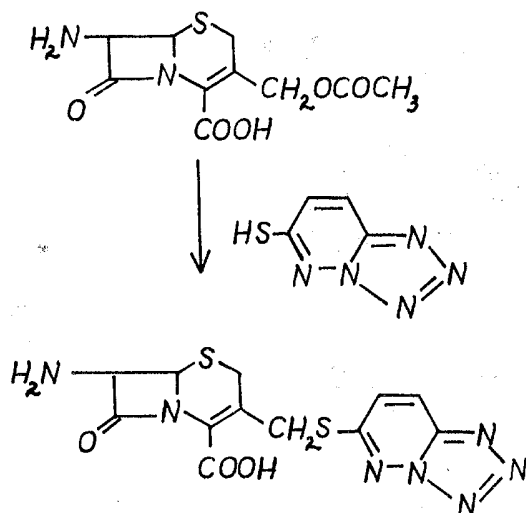
Způsob výroby kyseliny 7-amino-3-tetrazolo[4,5-b]pyridazin-6-ylthio-3-cefem-4-karboxylové



2,72 g kyseliny 7-aminocefalosporanové se uvede v suspenzi v 16 ml vody a přidá se 8 ml acetonu a suspenze 2,1 g uhličitany sodného v 16 ml vody v průběhu 7 minut po kapkách. Vnitřní teplota reakční směsi se pak zvýší na 50 °C, načež se v průběhu 10 minut k reakční směsi po kapkách přidá suspenze 2,3 g 6-merkaptotetrazolo[4,5-b]-pyridazinu ve 35 ml acetonu. Výsledná směs se zahřívá 6 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se nechá směs stát při vnitřní teplotě 61 °C. Roztok měl pH 8, pak se směs upraví na pH 3,6 přidáním 6 N kyseliny chlorovodíkové za chlazení ledem, přičemž se pH měří pomocí pH-metru, načež se směs hodinu míchá. Vysrážené krystalky se oddělí filtrací a suší nad kyslíčným fosforečným za sníženého tlaku, čímž se získá 2,39 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 202 až 205 °C za rozkladu.

Srovnávací příklad 2

Způsob výroby kyseliny 7-amino-3-(s-triazolo[4,5-b]pyridazin-6-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové



2,72 g (0,01 mol) kyseliny 7-aminocefalosporanové se uvede v suspenzi ve 20 ml vody a 10 ml acetonu, načež se v průběhu 10 minut po kapkách přidá suspenze 1,89 g hydrogenuhličitanu sodného v 10 ml vody. Vnitřní teplota reakční směsi se pak zvýší na 50 °C a přidá se suspenze 1,9 g (0,0125 mol) 1,2,3-triazolo-7,0-pyridazin-6-ylthiolu ve 20 mililitrech acetonu v průběhu 8 minut po kapkách. Výsledná směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 4 hodiny při stálé vnitřní teplotě 63 °C, načež se směs zchladí ledem. Jakmile vnitřní teplota reakční směsi dosáhne 3 až 4 °C, upraví se pH směsi na hodnotu 5 přidáním 6 N kyseliny chlorovodíkové za chlazení ledem, načež se směs 10 minut míchá, čímž se pH vyrovná na hodnotu 3,6. Po hodině míchání se vysrážené krystalky oddělí filtrací, promyjí se 10 mililitry vody a dvakrát 10 ml acetonu a suší se nad kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 72,5 % získá 2,58 g výsledného produktu o teplotě tání 187 °C za rozkladu.

Čištění

Suspenze 1 g takto získaného surového produktu v 10 ml vody se míchá za chlazení ledem, přičemž se v průběhu 10 minut po kapkách přidá 9 ml 12 N kyseliny chlorovodíkové. Po 20 minutách míchání se nerozpustný podíl oddělí filtrací a matečný luh se upraví na pH 3,6 přidáním 7 ml 30% hydroxidu sodného a 3 ml 10% hydroxidu sodného. Pak se výsledná směs hodinu míchá, vzniklá krystalická sraženina se oddělí filtrací a suší nad kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 84 % získá 0,84 g výsledné látky o teplotě tání 194 °C za rozkladu.

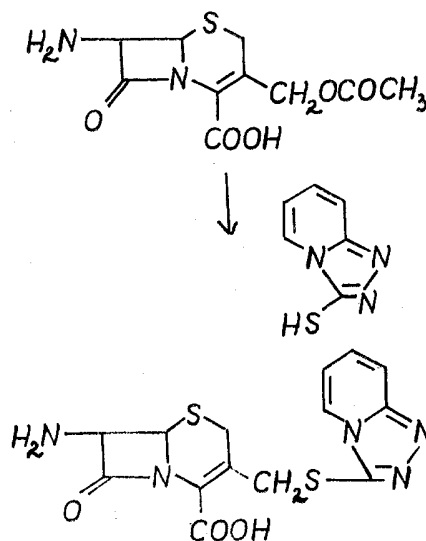
Celý postup byl opakován při použití 10,74 gramů (0,0395 mol) kyseliny 7-aminocefalosporanové, 134 ml vody, 7,5 g hydrogenuhličitanu sodného a 7,5 g 1,2,3-triazolo-7,0-py-

ridazin-6-thiolu, čímž se získá 10,53 g (výtěžek 75 %) výsledné látky ve formě surových krystalů. Tato látka měla teplotu tání 189 až 192 °C za rozkladu.

Bylo užito téhož čištění při použití 10 g shora získaného surového produktu, čímž bylo získáno ve výtěžku 82 % 8,2 g čištěné výsledné látky o teplotě tání 194 °C za rozkladu.

Srovnávací příklad 3

Způsob výroby kyseliny 7-amino-3-((pyridin-2-ylthio)methyl)-4-carboxyphenylthiomethyl-5-thio-2-oxo-1,3-dihydro-4H-imidazo[4,5-b]pyridazin-6-ylthiomethyl-3-mercaptopyridido[2,1-c]-s-triazolu

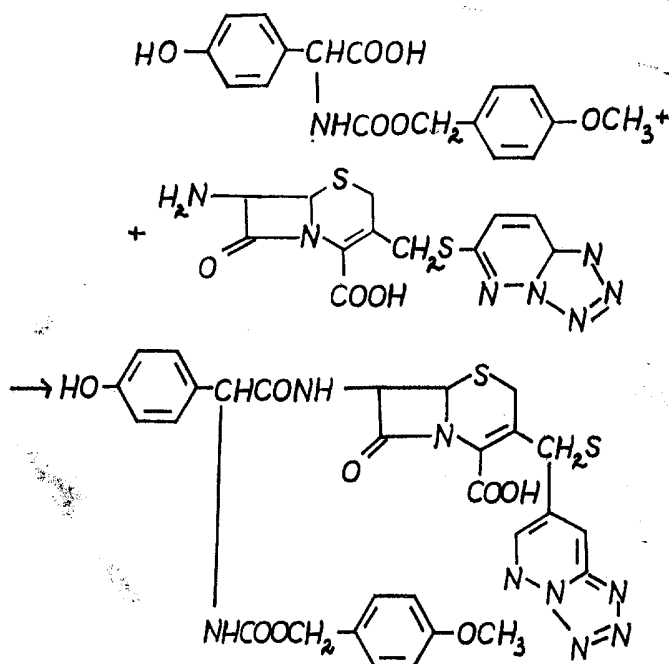


2,72 g (0,01 mol) kyseliny 7-aminocefalosporanové se uvede v suspenzi v 18 ml vody a přidá se suspenze 2,1 g (0,025 mol) hydrogenuhličitanu sodného ve 20 ml vody po kapkách v průběhu 10 minut. Vnitřní teplota reakční nádoby se pak zvýší na 50 °C, načež se v průběhu 10 minut po kapkách přidá suspenze 1,81 g (0,0125 mol) 3-merkaptopyridido[2,1-c]-s-triazolu ve 35 ml acetonu.

Výsledná směs se zahřívá 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem při stálé vnitřní teplotě 63 °C, načež se směs zchladí ledem. Jakmile vnitřní teplota směsi dosáhne 4 °C, upraví se pH na hodnotu 3,6 přidáním 6 N kyseliny chlorovodíkové. Po hodině míchání se vysrážené krystalky oddělí filtrací a suší kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 61 % získá 2,31 g výsledné látky o teplotě tání 173 až 175 °C za rozkladu.

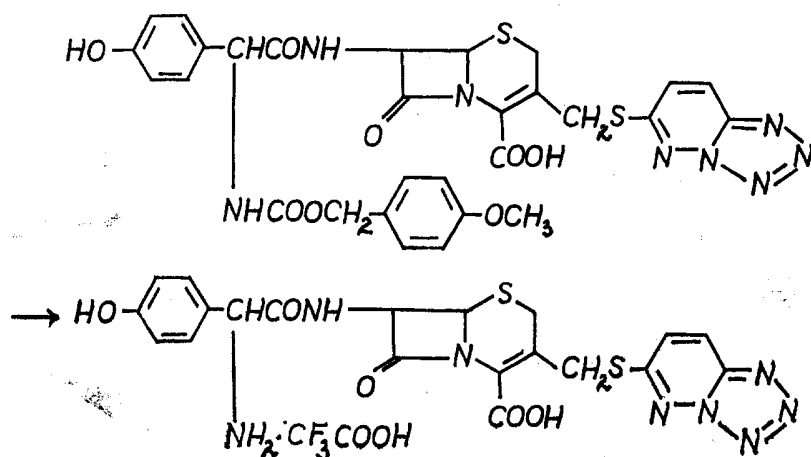
Srovnávací příklad 4

Způsob výroby kyseliny 7-(D- α -amino- α -p-hydroxyfenylacetamido)-3-((tetrazolo[4,5-b]pyridazin-6-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové



3,31 g (0,01 mol) D-(-)-N-p-methoxybenzyloxykarbonylamino-p-hydroxyfenylglycinu se uvede v suspenzi ve 25 ml bezvodého acetonitrilu a přidá se 1,01 g N-methylmorpholinu. Výsledná směs se pak zchladí na vnitřní teplotu -9°C a po kapkách se přidá roztok 1,36 g chlorisobutylkarbonátu ve 2 až 3 ml acetonitrilu. Pak se výsledná směs míchá 1,5 hodiny při teplotě -5 až -9°C . Odděleně se uvede v suspenzi 4,01 g (0,011 mol) kyseliny 7-amino-3-[(tetrazolo[4,5-b]-pyridazin-6-ylthiomethyl)-3-cephem-5-karboxylové ve 20 ml bezvodého acetonitrilu, načež se přidá 6,4 ml N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, načež se směs 20 minut míchá při teplotě místnosti k získání roztoku s obsahem bisilylové sloučeniny. Tento roztok se pak najednou přidá ke shora popsanému roztoku smíšeného anhydridu a směs se nechá reagovat 5 hodin při teplotě -10 až -2°C . Pak se směs míchá dalších 20 minut při teplotě 0 až 8°C , načež se přidá 20 mililitrů methanolu. Nerozpustný podíl se oddělí filtrací a filtrát se zahustí a zbaví vody, čímž se získá olejovitá kapalina, k níž se přidá 1,68 g hydrogenuhličitanu sodného a 20 ml vody, načež se přidá ještě 20 ml

methanolu a 40 až 50 ml ethylacetátu, čímž vzniká homogenní roztok. Tento výsledný roztok se pak zahustí za sníženého tlaku, čímž dojde hlavně k odstranění methanolu a roztok se pak rozdělí na dvě kapalně fáze. Výsledná vodná fáze se promyje dvakrát 50 mililitry ethylacetátu, načež se převrství 50 mililitrů čerstvého ethylacetátu. Výsledný roztok se upraví na pH 2 až 1 přidáním 6 N kyseliny chlorovodíkové za stálého míchání a chlazení ledem. V roztoku se objeví pryžovitý materiál. Vodný roztok se dvakrát extrahuje ethylacetátem a výsledná ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým, čímž se získá 2,55 g karamelově hnědých krystalků. Tyto krystalky obsahují malé množství D-N-p-methoxybenzyloxykarbonylamino-p-hydroxyfenylglycinu, čistí se ethylacetátem a diethyletherem, čímž se získá 1,38 g výsledné látky. Pryžovitý materiál se smísí s normálním butanolem, čímž dojde ke krystalizaci. Získá se 2,6 g čisté výsledné látky. Při předchozím čištění bylo získáno 1,38 g této látky, získá se tedy celkem 3,98 g produktu ve výtěžku 58,7 % teoretického množství.



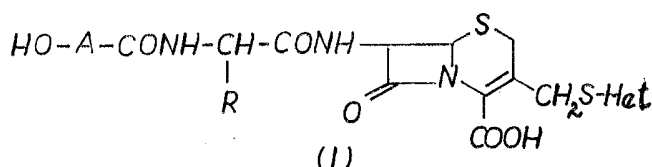
K roztoku 16 ml kyseliny trifluoroctové a 4 ml anisolu, chlazenému ledem se přidá 2,4 g shora popsané výsledné látky a vzniklá směs se míchá 35 minut při teplotě místnosti. K výslednému roztoku se pak po kapkách

přidá 350 ml diethyletheru. Vzniklá sraženina se zfiltruje, promyje diethyletherem a suší nad kyslíkem fosforečným za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 87,5 % získá 1,94 gramů výsledné látky.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových 7-[N-acylamino- α -aryl- nebo thienylacetamido]-3-heterocyklo-

thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylových kyselin obecného vzorce I

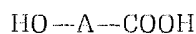


kde

A znamená monocyklický nebo polycyklický heteroaromatický zbytek s obsahem alespoň jednoho atomu dusíku jako heteroatomu vybraný ze skupiny naftyridinový zbytek, pyridopyrimidinový zbytek, pyridinový zbytek, pyrimidinový zbytek nebo pyridazinový zbytek, přičemž tyto zbytky jsou popřípadě substituovány 1 substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo alkylthioskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

R znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny hydroxylová skupina, aminoskupina nebo thienylová skupina a

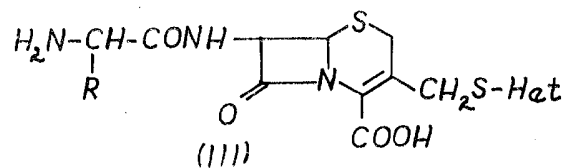
Het znamená tetrazolopyridazinový zbytek, triazolopyridazinový zbytek nebo triazolopyridinový zbytek, jakož i netoxických, z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



(II),

kde

A má shora uvedený význam nebo její reaktivní derivát se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R a Het mají shora uvedený význam a připravená sloučenina se popřípadě převede na svojí netoxickou, z farmaceutického hlediska přijatelnou sůl.